

Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universität Zürich, Universitätsspital Zürich<sup>1</sup>; Institut für Medizinische Mikrobiologie (IMM), Universitätsspital Zürich<sup>2</sup>; Labor Unilabs SA, Zürich<sup>3</sup>; Medica, Medizinische Laboratorien Dr. F. Kaeppli AG, Zürich<sup>4</sup>

<sup>1</sup>F. Savaria, <sup>2</sup>R. Zbinden, <sup>3</sup>J. Wüst, <sup>4</sup>A. Burnens, <sup>1</sup>B. Ledergerber, <sup>1</sup>R. Weber, <sup>1</sup>H. Kovari

## Antibiotikaresistenzen von *E. coli* in Urinproben: Prävalenzdaten dreier Laboratorien im Raum Zürich von 1985 bis 2010

Antimicrobial Resistance Among *E. coli* in Urinary Specimens: Prevalence Data From Three Laboratories in Zurich Between 1985 and 2010

### Zusammenfassung

Harnwegsinfektionen zählen zu den häufigsten Infektionen. Die Resistenzraten von *Escherichia coli*, dem häufigsten Erreger der Zystitis, haben weltweit zugenommen. In einer Prävalenzstudie ermittelten wir die lokale Resistenzlage sowie Resistenzentwicklung von *E. coli* anhand von Urinproben aus drei Laboratorien im Raum Zürich. 2010 waren 28% der *E. coli* resistent gegenüber Cotrimoxazol, 16% gegenüber den Chinolonen und 16% gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure. Die Resistenzraten gegenüber Nitrofurantoin und Fosfomycin waren tief mit 3,6%, resp. 0,7%. Der Anteil an *extended spectrum β-lactamase*-bildenden *E. coli* nahm sprunghaft zu und betrug 2010 4,3%. Gemäss den internationalen Therapierichtlinien für die unkomplizierte Zystitis wird aufgrund dieser Resultate von einer Therapie mit Cotrimoxazol und Chinolonen abgeraten. Antibiotika der ersten Wahl sind Fosfomycin und Nitrofurantoin. Eine mikrobiologische Diagnostik des Urins wird empfohlen.

**Schlüsselwörter:** Harnwegsinfektion (HWI) – Zystitis – *Escherichia coli* – *extended spectrum β-lactamase* (ESBL) – Antibiotikaresistenzen

### Einleitung

Harnwegsinfektionen (HWI) gehören zu den häufigsten Infektionen bei Frauen und sind – nach den Atemwegsinfektionen – der häufigste Grund für die Verschreibung von Antibiotika [1–3]. Etwa die Hälfte aller Frauen ist mindestens einmal im Leben von einer HWI betroffen [4] und 30–40% dieser Frauen erleiden mindestens ein Rezidiv [1,5,6]. *Escherichia coli* ist der mit Abstand häufigste Erreger der akuten unkomplizierten Zystitis (75–90%); in 5–15% der Fälle, vor allem bei jungen Frauen, wird *Staphylococcus saprophyticus* isoliert [7]. Seltener Ursachen sind *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* und Enterokokken [8,9]. In Kenntnis des Erregerspektrums und der lokalen Resistenzlage werden HWI in der Praxis meist empirisch antibiotisch behandelt. Eine mikrobiologische Diagnostik wird in der Regel nicht durchgeführt.

Zunehmende antimikrobielle Resistenzraten haben eine Neubewertung der internationalen Therapieempfehlungen bei unkomplizierten HWI nötig gemacht. Solche wurden im Jahre 2010 von der *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) zusammen mit der *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) publiziert [10].

Nitrofurantoin, Cotrimoxazol und Fosfomycin werden neu als Antibiotika der ersten Wahl empfohlen. Von Cotrimoxazol wird abgeraten bei einer lokalen Resistenzrate von über 20%, was bereits für viele Länder zutrifft. Chinolone sollten als empirische Therapie bei HWI nicht mehr eingesetzt werden aufgrund von Kollateralschäden. Mit Kollateral-

Im Artikel verwendete Abkürzungen:

CFU	Colony Forming Units
CLSI	Clinical Laboratory Standards Institute
ESBL	Extended Spectrum β-Lactamasen
HWI	Harnwegsinfektion
IMM	Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Zürich
R	Resistenz/resistent
S	Sensibel

schaden sind die Selektion antibiotikaresistenter Organismen sowie die Begünstigung von Kolonisation und Infektion mit multiresistenten Keimen gemeint. Auch Betalaktame, einschliesslich Amoxicillin/Clavulansäure, werden nicht in erster Linie empfohlen wegen geringerer klinischer Wirksamkeit bei der Zystitis im Vergleich mit anderen Antibiotika sowie Kollateralschäden.

Ziele dieser Prävalenzstudie im Raum Zürich waren erstens die Erregeranteile bei HWI zu bestimmen; zweitens die lokale Resistenzsituation des häufigsten HWI-Erregers *E. coli* zu erfassen sowie drittens die Resistenzentwicklung gegen die häufigsten bei HWI verschriebenen Antibiotika über die letzten Jahre zu dokumentieren.

## Methoden

### Laboratorien und Materialien

Die Daten von 2005 bis 2010 stammen aus Urinproben, die in drei verschiedenen Laboratorien der Stadt Zürich analysiert wurden. Diese waren das Institut für Medizinische Mikrobiologie (IMM) der Universität Zürich, das Labor Unilabs in Zürich, eine Niederlassung der Unilabs SA, und das Labor Medica, Medizinische Laboratorien Dr. F. Kaeppli AG. Das IMM der Universität Zürich untersucht hauptsächlich Proben aus dem ambulanten und stationären Spitalbereich. Mit den Laboratorien Medica und Unilabs sollte der nicht-universitäre Sektor, privat praktizierende Ärzte und kleinere Spitäler, repräsentiert werden. Klinische Angaben standen für die einzelnen Urinproben nicht zur Verfügung. Wir haben deshalb in der Absicht, Resultate zu nicht-komplizierten Harnwegsinfektionen zu erhalten, nach folgenden Kriterien selektioniert: 1) weibliches Geschlecht, 2) Alter ab 16 Jahren, 3) Mittelstrahlurine, 4) nur erstmalige Urinuntersuchungen pro Patientin (keine Verlaufsurine) und 5) Einschränkung der Einsender. Im IMM wurden vorwiegend ambulante Abteilungen, z.B. die

interdisziplinäre Notfallstation, das gynäkologische Ambulatorium oder die medizinische Poliklinik des Universitätsspitals Zürich ausgewählt. Bei Unilabs wurden Proben privat praktizierender Ärzte sowie Ambulatorien und Notfallstationen kleinerer Spitäler berücksichtigt, während Medica fast ausschliesslich privat praktizierende Ärzte umfasste.

Die Resultate der Urinproben 2005 bis 2010 standen elektronisch zur Verfügung. Im IMM wurden Proben von Juli 2005 bis Dezember 2010, bei Unilabs von Januar 2007 bis Dezember 2010 und bei Medica von Januar 2005 bis zum Mitte August 2010 ausgewertet. In allen Urinproben analysierten wir das Erregerspektrum sowie die Resistenzprüfungen der *E. coli*-Isolate.

Um die Resistenzentwicklung von *E. coli* im Urin über grössere Zeiträume aufzuzeigen, werteten wir im IMM zusätzlich Daten aus dem Papierarchiv von 1985 bis 2005 aus. Angaben betreffend Geschlecht, Alter und Zuweiser fehlten, so dass dieser Datensatz *E. coli*-Resistenzprüfungen aus Urinproben beider Geschlechter sowie aus allen Abteilungen des Universitätsspitals beinhaltet. Sie sind deshalb nicht direkt vergleichbar mit den Erhebungen von 2005 bis 2010. Um einen Bezug dieser Daten mit der aktuellen Situation herzustellen, werteten wir für 2010 zusätzlich die IMM-*E. coli*-Resistenzprüfungen aus Urinproben stationärer und ambulanter Patienten beider Geschlechter aus.

Mikrobiologisch wurde eine HWI definiert durch Nachweis von  $>10^4$  CFU/ml im Urin. Bei Nachweis von mehr als zwei Stämmen wurde eine Kontamination angenommen und die Probe nicht ausgewertet. Die Keime in den Urinproben wurden gemäss Standardmethoden identifiziert. Die Resistenzprüfungen für *E. coli* wurden nach den jeweils gültigen Vorschriften des Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) durchgeführt. Der initiale Screening-Test, der gemäss CLSI Empfehlungen auf einen *extended spectrum  $\beta$ -lactamase* (ESBL)-produzierenden *E. coli* hinweist, war ein Durch-

messer der Hemmzone von Ceftazidim  $\leq 22$  mm, Cefotaxim  $\leq 27$  mm oder Ceftriaxon  $\leq 25$  mm. Als Bestätigung galt ein Quotient  $\geq 8$  der minimalen Hemmkonzentration (MHK) von Ceftazidim (oder Cefotaxim) und der MHK von Ceftazidim (oder Cefotaxim) in Kombination mit Clavulansäure [11]. Die Resultate der Bestätigungstests waren nicht in den elektronischen Datensätzen verfügbar und wurden manuell nachkontrolliert.

### Statistik und Ethik

Zum statistischen Nachweis einer Resistenzentwicklung über die Zeit wurde der nicht-parametrische Test für Trends nach Cuzick eingesetzt. Für die ESBL-Prävalenzen wurden exakte 95% Vertrauensbereiche der Binomialverteilung errechnet. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm Stata/SE (Version 11.2).

Die Studie wurde von der kantonalen Ethikkommission bewilligt.

## Resultate

Insgesamt wurden 39 875 untersuchte Urinproben zwischen den Jahren 1985 und 2010 ausgewertet, davon 22 569 (56%) von 1985 bis 2005 und 17 549 (44%) von 2005 bis 2010. Von Letzteren stammen 2775 (16%) aus dem IMM, 3582 (21%) von Unilabs und 10949 (63%) vom Labor Medica. Die Proben von 1985 bis 2005 stammen ausschliesslich aus dem IMM.

### Erregeranteile

*E. coli* stellte in Urinproben von  $>16$ -jährigen Frauen den mit Abstand häufigsten Keim dar. Sein Anteil betrug 2010 im IMM 72%, im Labor Medica 73% und im Unilabs 65%. Weniger häufige Keime waren *Klebsiella pneumoniae* (5–8%), Enterokokken (4–12%), und *Proteus mirabilis* (2–3%). *S. saprophyticus* wurde in 1–5% der Urinproben isoliert. Wird nur das Kollektiv der jungen Frauen

Tab. 1: Häufigkeit (in %) der Empfindlichkeiten von *E. coli* in Urinproben von Frauen ab 16 Jahren, Januar 2005 bis Dezember 2010\*.

Antibiotikum	Labor	2005		2006		2007		2008		2009		2010		p-Wert**
		n	% S	n	% S	n	% S	n	% S	n	% S	n	% S	
Cotrimoxazol	IMM	283	77,0	519	81,9	474	75,3	491	75,2	464	71,8	415	70,4	<0,001
	Medica	1870	78,4	1886	76,7	1803	77,3	1836	74,9	2050	76,7	1180	74,8	0,03
	Unilabs	n.v.	–	n.v.	–	763	76,0	811	75,7	815	74,0	773	70,1	0,004
Ciprofloxacin	IMM	283	89,1	519	95,0	474	90,7	491	87,4	464	85,6	415	85,5	<0,001
	Medica	1869	91,1	1886	88,9	1803	88,8	1836	88,9	2050	87,9	1180	87,5	0,001
	Unilabs	n.v.	–	n.v.	–	763	82,6	813	81,8	816	83,6	773	78,5	0,1
Norfloxacin	IMM	283	89,0	519	95,4	474	90,5	491	87,8	458	86,0	387	87,9	<0,001
	Medica	1870	91,2	1886	88,8	1803	88,9	1835	88,8	2048	87,9	1180	87,5	0,001
	Unilabs	n.v.	–	n.v.	–	763	82,6	813	81,6	816	83,7	773	78,5	0,12
Amoxicillin/ Clavulansäure	IMM	283	89,8	519	91,9	474	91,6	491	88,0	464	83,8	415	81,9	<0,001
	Medica	1869	88,3	1886	83,0	1803	88,2	1836	89,7	2050	93,0	1180	90,0	<0,001
	Unilabs	n.v.	–	n.v.	–	763	88,6	813	85,1	815	84,3	773	79,0	<0,001
Ampicillin	IMM	283	68,2	519	66,1	473	59,0	490	59,0	464	59,7	416	54,6	<0,001
	Medica	n.v.	–	n.v.	–	n.v.	–	n.v.	–	n.v.	–	789	55,0	n.v.
	Unilabs	n.v.	–	n.v.	–	763	61,5	813	59,5	816	60,9	773	53,7	0,01
Nitrofurantoin	IMM	1	100,0	n.v.	–	2	100,0	1	100,0	360	96,7	398	96,0	0,55
	Medica	1866	98,6	1886	98,0	1802	98,0	1835	98,3	2048	98,7	1180	98,7	0,24
	Unilabs	n.v.	–	n.v.	–	763	95,2	812	94,0	815	96,7	773	94,3	0,53
Fosfomycin	IMM	1	100,0	n.v.	–	1	100,0	n.v.	–	359	99,7	398	99,3	0,38
	Medica	1870	99,1	1886	99,1	1799	98,5	1835	99,5	2048	99,5	1180	99,4	0,05
	Unilabs	n.v.	–	n.v.	–	n.v.	–	n.v.	–	n.v.	–	498	99,2	n.v.

\* Im IMM-Daten ab Juli 2005 und bei Medica bis August 2010 berücksichtigt.

\*\* p-Wert berechnet mittels Test for Trend nach Cuzick.

Abkürzungen: n=Anzahl Proben; n.v.=nicht verfügbar; IMM=Insitut Medizinische Mikrobiologie, Universität Zürich; S=sensibel

zwischen 16 und 30 Jahre betrachtet, war der Anteil von *S. saprophyticus* in allen drei Laboratorien höher mit 6–10%.

### Resistenzlage im Jahr 2010

Die durchschnittliche Empfindlichkeit von *E. coli* gegenüber Cotrimoxazol betrug in allen drei Laboratorien 71,8%, gegenüber Ciprofloxacin 83,8%, Norfloxacin 84,6% und Amoxicillin/Clavulansäure 83,6%. Nitrofurantoin zeigte eine durchschnittliche Empfindlichkeit von 96,4% und Fosfomycin von 99,3%. Die Aufschlüsselung nach Alterskategorie zeigt, dass die Resistenzraten von *E. coli* in Urinproben von >60-jährigen Frauen am höchsten waren und bei den 31- bis 60-jährigen Frauen in der Regel am geringsten (Tab. 2).

### Resistenzentwicklung

In den letzten fünf Jahren war eine deutliche Resistenzzunahme von *E. coli* in

Urinproben gegenüber Cotrimoxazol als auch gegenüber den Chinolonen Ciprofloxacin und Norfloxacin zu verzeichnen. So betrug die Empfindlichkeit von *E. coli* auf Cotrimoxazol im Jahre 2005 im IMM 77%, bei Medica 78%; und 2010 im IMM noch 70% und bei Medica 75%. Gegenüber Ciprofloxacin waren im IMM 2005 89% und bei Medica 91% sensibel; und 2010 noch 86% im IMM und 88% bei Medica. Bei Unilabs nahm die Empfindlichkeit von *E. coli* im Urin gegenüber Ciprofloxacin von 83% (2007) auf 79% (2010) ab. Die Empfindlichkeit von *E. coli* in Urinproben gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure nahm im IMM und Unilabs in den letzten Jahren ebenfalls deutlich ab. Dieser Trend wurde in den Proben von Medica nicht dokumentiert. Gegenüber Nitrofurantoin und Fosfomycin wurde in den letzten Jahren praktisch keine Resistenzentwicklung beobachtet (Tab. 1).

Auch anhand des aus dem IMM zur Verfügung stehenden Datensatzes von 1985

bis 2005, das *E. coli*-Resistenzprüfungen aus Urinproben beider Geschlechter sowie vorwiegend stationärer Patienten umfasst, wurde eine deutliche Resistenzzunahme über zwei Jahrzehnte dokumentiert. So betrug die Cotrimoxazol-Resistenzrate von *E. coli* in Urinproben im Jahre 1985 75% und lag 2005 bei 71,2%. Die Empfindlichkeit für Chinolone nahm von 99,6% (1985) stetig ab auf 83,9% (2005). Zwischen 1985–2005 sind die Zahlen für Nitrofurantoin und Fosfomycin nur lückenhaft und in kleinen Fallzahlen vorhanden. Einzig Nitrofurantoin wurde 1985 in grosser Zahl getestet; die Resistenzrate betrug damals 14,3% (Abb. 1).

### ESBL-produzierende *E. coli*

Der Anteil von ESBL-produzierenden *E. coli* in Urinproben ist in Abbildung 2 dargestellt. Während dieser im Jahre 2005 noch durchschnittlich 1,7% betrug, erreichte er 2010 4,3%. Vor 2005 wur-

den kaum ESBL-Resistenzen beobachtet (Resultate nicht dargestellt).

### Diskussion

*E. coli* war im Raum Zürich mit einem Anteil von 65–73% der häufigste Erreger von Harnwegsinfektionen, was den Ergebnissen vorhergehender internationaler Arbeiten entspricht [7,8,12,13]. Die Empfindlichkeit von *E. coli* gegenüber den bei HWI häufig eingesetzten Antibiotika nahm in den letzten Jahren deutlich ab. So waren im Raum Zürich 2010 28% der im Urin nachgewiesenen *E. coli* resistent gegenüber Cotrimoxazol, 16% gegenüber den Chinolonen Ciprofloxacin und Norfloxacin und 16% gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure. Die Resistenzraten gegenüber Nitrofurantoin und Fosfomycin waren hingegen tief mit 3,5%, resp. 0,7%, da diese Substanzen in den letzten Jahren wenig eingesetzt worden waren. Ein Vergleich zwischen den drei Laboratorien zeigt, dass die

Resistenzraten im Labor Medica am geringsten waren. Dies ist am ehesten auf das unterschiedliche Einsenderspektrum zurückzuführen. Labor Medica erhält Proben von praktizierenden Ärzten, während das IMM und Unilabs mehrheitlich Spitalproben analysiert.

Im Vergleich mit vier grossen Studien aus Europa und Nordamerika liegen unsere Resistenzraten im oberen Bereich, insbesondere bei den Fluorchinolonen und Amoxicillin/Clavulansäure [3,8,14,15]. Die Cotrimoxazol-Resistenzen werden in vielen Ländern mit über 20% angegeben. Nitrofurantoin und Fosfomycin haben länderübergreifend tiefe Resistenzraten. Beim Vergleich mit internationalen Studien ist zu beachten, dass die Methodik zum Teil recht unterschiedlich war und dass die Erhebungen teilweise bis zu zehn Jahre zurückliegen und somit die Resistenzraten zwischenzeitlich auch in den anderen Ländern weiter gestiegen sein dürften. Zudem haben wir, im Gegensatz zu anderen

Studien, alle Altersklassen eingeschlossen, was die durchschnittlichen Resistenzraten erhöht (Tab. 2).

Im Vergleich mit den Daten des Schweizerischen Zentrums für Antibiotikaresistenzen [16] zeigen die Empfindlichkeitsraten von *E. coli* im Urogenitaltrakt im Raum Zürich weitgehend Übereinstimmung. Die grösste Abweichung findet sich bei Cotrimoxazol: Während bei uns 71,8% der *E. coli* empfindlich waren, wird national bei ambulanten Patienten eine Empfindlichkeitsrate von 75,4% angegeben.

Die Resistenzentwicklung von *E. coli* im Urin ist insbesondere bei den Chinolonen eindrucklich. Eine Arbeit aus Zürich zeigte, dass Chinolone mit 70% die am häufigsten verschriebenen Antibiotika bei der unkomplizierten Zystitis sind, was den starken Selektionsdruck erklärt [17]. Obwohl die Schweiz im europäischen Vergleich einen geringeren Antibiotikaverbrauch aufweist, werden Chinolone in der Schweiz in deutlich höherem

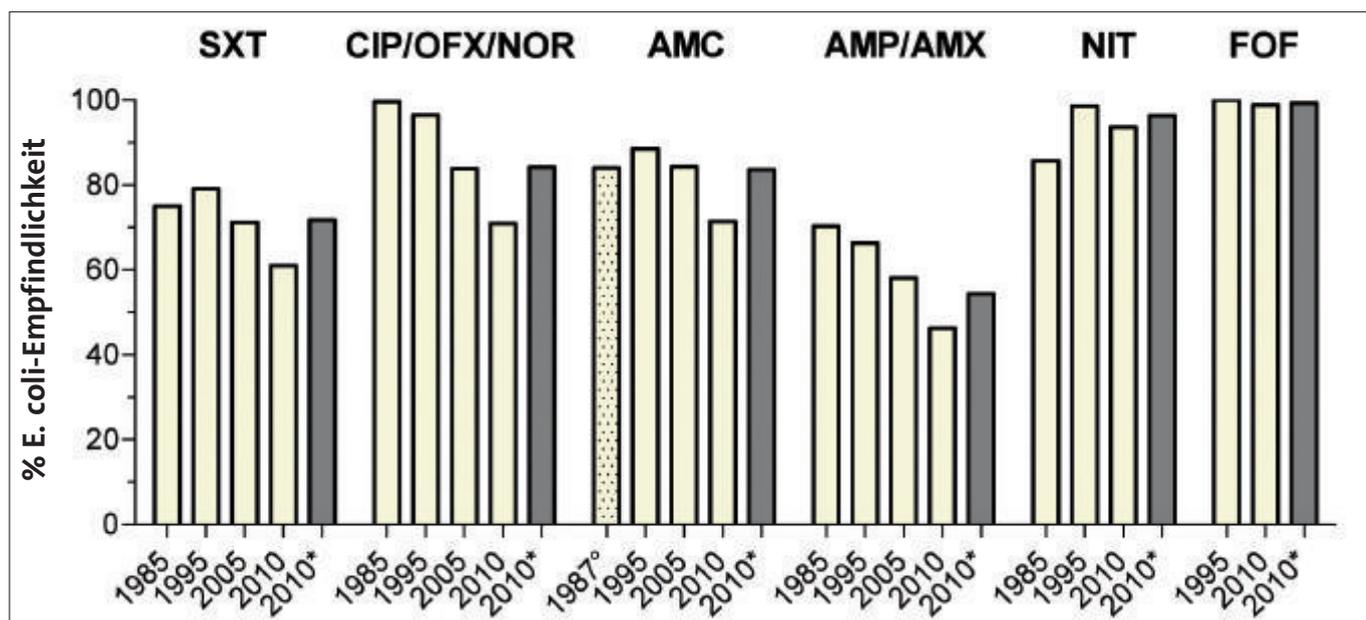


Abb. 1: Häufigkeit (in %) der Empfindlichkeit von *E. coli* in Urinproben von stationär und ambulant behandelten Frauen und Männern aus dem IMM 1985, 1995, 2005 und 2010 sowie von *E. coli* in Urinproben von Frauen aus dem ambulanten Bereich 2010.

\* Cave: Die Resistenzdaten 2010\* mit dunklem Balken stammen aus einem anderen Datensatz (nur Frauen aus dem ambulanten Bereich).

° Resistenzraten für AMC erst ab 1987 dokumentiert.

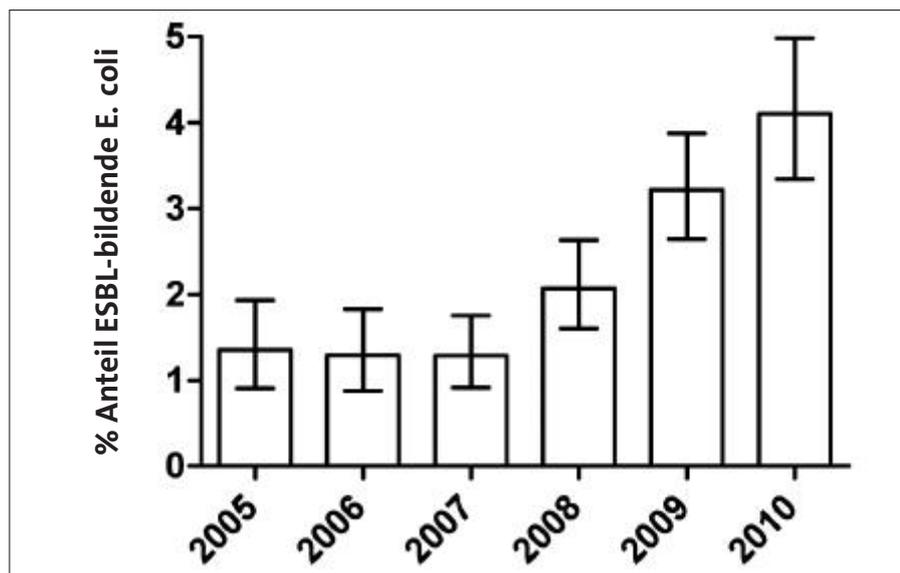
Abkürzungen: AMC=Amoxicillin/Clavulansäure; AMP/AMX=Ampicillin/Amoxicillin; CIP/OFX/NOR=Ciprofloxacin/Ofloxacin/Norfloxacin; FOF=Fosfomycin; IMM=Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Zürich; NIT=Nitrofurantoin; SXT=Sulfamethoxazol/Trimethoprim (Cotrimoxazol).

**Tab. 2:** Häufigkeit (in %) der Empfindlichkeiten von *E. coli* in Urinproben von Frauen verschiedener Alterskategorien im Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Zürich und Labor Medica, Januar bis Dezember 2010\*.

Antibiotikum	Labor	Alle Altersgruppen		16–30-jährige		31–60-jährige		>60-jährige	
		n	% S	n	% S	n	% S	n	% S
Cotrimoxazol	IMM	415	70,4	165	69,7	154	72,7	96	67,7
	Medica	1180	74,7	295	71,5	442	80,3	443	71,3
Ciprofloxacin	IMM	415	85,5	165	89,1	154	87,0	96	77,1
	Medica	1180	87,5	295	89,5	442	90,7	443	82,8
Norfloxacin	IMM	387	87,9	156	91,0	146	89,7	85	78,8
	Medica	1180	87,5	295	89,5	442	90,7	443	82,8
Amoxicillin/ Clavulansäure	IMM	415	81,9	165	81,8	154	86,4	96	75,0
	Medica	1180	90,0	295	90,2	442	91,9	443	88,0
Ampicillin	IMM	416	54,6	165	51,5	155	59,4	96	52,1
	Medica	789	55,0	210	50,5	278	59,7	301	53,8
Nitrofurantoin	IMM	398	96,0	161	95,7	148	97,3	89	94,4
	Medica	1180	98,7	295	99,3	442	99,3	443	97,7
Fosfomycin	IMM	398	99,2	161	99,4	148	99,3	89	98,9
	Medica	1180	99,4	295	99,7	442	99,5	443	99,1

\* Daten vom Labor Medica von Januar bis August 2010

Abkürzungen: n=Anzahl Proben; n.v.=nicht verfügbar; IMM=Insitut Medizinische Mikrobiologie, Universität Zürich; S=sensibel



**Abb. 2:** Anteil (in %) der extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-produzierenden *E. coli* in Urinproben von Frauen ab 16 Jahren im IMM, Labor Medica und Labor Unilabs, 2005 bis 2010\* (Angabe der Prävalenz mit exakten 95% Konfidenzintervallen).

\* Im IMM Daten ab Juli 2005, bei Unilabs ab 2007 und bei Medica bis August 2010 berücksichtigt.

Prozentsatz verschrieben als in anderen Ländern [18]. Bereits vor zehn Jahren wurde in einer Arbeit aus Zürich auf das gehäufte Auftreten chinolonresistenter uropathogener *E. coli* im ambulanten Bereich hingewiesen [19]. Dies ist beunruhigend, da die selektierten chino-

lonresistenten Keime sowohl eine Kolonisation wie auch schwere Infektionen bedingen können.

ESBL-produzierende *E. coli* in Urinproben aus dem ambulanten Bereich haben in den letzten Jahren sprunghaft zugenommen. Obwohl international über ein

gehäuftes Vorkommen berichtet wurde [20–23], galt die Schweiz bis vor einigen Jahren als wenig betroffen [18]. ESBL-bildende uropathogene *E. coli* weisen auch im ambulanten Bereich hohe Resistenzraten gegen die meisten oralen Antibiotika auf [24]. Ein wichtiger Risikofaktor für die Selektion von ESBL-bildenden *E. coli* ist der vorgängige Einsatz von Antibiotika, insbesondere von Chinolonen und Cephalosporinen [25]. Dass *S. saprophyticus* in 6–10% der Fälle bei jungen Frauen vorkommt, entspricht der Literatur [26]. *S. saprophyticus* ist intrinsisch resistent gegenüber Fosfomycin. Die Empfindlichkeit gegenüber Nitrofurantoin und Cotrimoxazol ist meist gut [27].

Stärken dieser Arbeit sind die hohe Probenzahl, die grosse zeitliche Spanne der analysierten Urinproben und die Datensets aus drei verschiedenen, voneinander unabhängigen Laboratorien im Raum Zürich, deren Einsender Praxen und Spitäler sind. Eine Schwäche dieser Arbeit liegt darin, dass keine klinischen Daten zugänglich waren und somit die Stratifizierung der Daten aufgrund demographischer Angaben erfolgte. Der Datensatz von 1985 bis 2005 ist nicht direkt mit dem Datensatz von 2005 bis 2010 vergleichbar. Weiterhin ist anzunehmen, dass eine gewisse Selektion der Urinproben dadurch bedingt ist, dass mikrobiologische Untersuchungen oftmals nur bei Rezidiven von akuten Zystitiden sowie bei Therapieversagen vorgenommen werden. Somit ist anzunehmen, dass auch Erreger von komplizierten, rezidivierenden oder therapieresistenten HWI in die Statistik Eingang fanden. Die Interpretation der hier berichteten Resistenzraten muss somit solche Limitationen berücksichtigen, und es muss vermutet werden, dass die gefundenen Resistenzraten etwas höher sind als die durchschnittlichen Resistenzraten von unkomplizierten – insbesondere erstmaligen – HWI in der Praxis.

Unsere Daten zeigen, dass *E. coli* im Urin zurzeit weitgehend empfindlich ist auf Fosfomycin und Nitrofurantoin, was mit

Angaben in der Literatur übereinstimmt. Die niedrige Resistenzrate ist aber nicht dadurch bedingt, dass der Einsatz der beiden Substanzen zu einer weniger raschen oder weniger starken Resistenzentwicklung führt, sondern, dass die Substanzen weniger häufig angewendet wurden. Die Resistenzraten gegenüber Cotrimoxazol liegen deutlich über 20%, so dass von einer empirischen Therapie mit Cotrimoxazol gemäss den internationalen Empfehlungen zur Behandlung des unkomplizierten HWI [10] abgeraten wird. Chinolonresistente sowie ESBL-produzierende *E. coli* haben im ambulanten Bereich dramatisch zugenommen. Aufgrund der zunehmenden Resistenzrate wird deshalb eine mikrobiologische Diagnostik des Urins vor einer empirischen Therapie auch bei erstmaligen HWI und in unkomplizierten klinischen Situationen empfohlen.

Da in naher und mittelfristiger Zukunft keine neuen Antibiotika zur Verfügung stehen, die gegen gramnegative Keime wirksam sind, ist die Prävention der Resistenzentwicklung vordringlich. Der wesentliche Faktor für die Resistenzentwicklung ist der nicht-indizierte wie auch der indizierte Antibiotikagebrauch bei Mensch und Tier, der immer zur Selektion von resistenten Bakterien – insbesondere auch in der normalen Flora – führt. Der rationale Einsatz von Antibiotika soll erregerspezifisch und resistenzgerecht sein; die Therapiedauer soll möglichst kurz sein; und eine asymptomatische Bakteriurie ist keine Indikation für eine Therapie, ausser in der Schwangerschaft und gegebenenfalls bei Nierentransplantierten.

#### Korrespondenzadresse

Dr. med. Helen Kovari  
Oberärztin  
Klinik für Infektionskrankheiten und  
Spitalhygiene  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich

[helen.kovari@usz.ch](mailto:helen.kovari@usz.ch)

#### Key messages

- Die Resistenzraten von *E. coli*, dem häufigsten Erreger der Zystitis, haben weltweit zugenommen. Im Raum Zürich sind aktuell 28% der im Urin nachgewiesenen *E. coli* resistent gegenüber Cotrimoxazol, 16% gegenüber Chinolonen und 15% gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure. Die Resistenzraten gegenüber Nitrofurantoin und Fosfomycin waren mit 3,5%, resp. 0,7% tief.
- Der Anteil *extended spectrum*  $\beta$ -lactamase-bildender *E. coli* nahm in den letzten Jahren sprunghaft zu.
- Chinolone sollten bei der Therapie der unkomplizierten Zystitis nicht mehr eingesetzt werden aufgrund der hohen Resistenzrate sowie Kollateralschäden. Antibiotika der ersten Wahl sind Fosfomycin und Nitrofurantoin. Eine mikrobiologische Diagnostik des Urins wird empfohlen.

#### Abstract

Urinary tract infections in women are common. Drug resistance among *Escherichia coli*, the most frequent uropathogen, has increased worldwide. In a prevalence study we investigated the local antibiotic susceptibility of this microorganism in urinary specimens of three laboratories in Zurich. Resistance rates against trimethoprim-sulfamethoxazole 2010 were 28%, 16% against quinolones and 16% against amoxicillin/clavulanic acid. Resistance prevalence for nitrofurantoin and fosfomycin were low with 3,6%, resp. 0,7%. The rate of *extended-spectrum*  $\beta$ -lactamase-producing *E. coli* has rapidly increased to 4,3% in 2010. Based on this data and according to the international guidelines for the treatment of uncomplicated cystitis, therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole and quinolones are no longer recommended. Nitrofurantoin and Fosfomycin are an appropriate choice. Microbiological testing is advised.

**Key words:** urinary tract infection (UTI) – cystitis – *Escherichia coli* – *extended-spectrum*  $\beta$ -lactamase (ESBL) – antibiotic resistance

#### Résumé

Les infections urinaires sont très fréquentes. La résistance aux antibiotiques d'*Escherichia coli*, premier agent uropathogène, a augmenté mondialement. Dans une étude de prévalence, nous avons établi la résistance aux antibiotiques d'*E. coli* de prélèvements urinaires de trois laboratoires zuricois. En 2010 28% des *E. coli* étaient résistants au Triméthoprim/Sulfaméthoxazol, 16% aux chinolones et 16% à l'Amoxicillin/acid clavulanique. Les résistances à la Nitrofurantoïne et à la Fosfomycine étaient basses: 3,6%, resp. 0,7%. La fraction des producteurs de  $\beta$ -lactamase à spectre élargi a fortement augmenté jusqu'à 4,3% en 2010. Selon les recommandations internationales du traitement de la cystite non compliquée et vu ces résultats, le Triméthoprim/Sulfaméthoxazol et les chinolones sont déconseillés. La Fosfomycine et la Nitrofurantoïne sont un choix approprié. Une analyse microbiologique est recommandée.

**Mots-clés:** infection urinaire (IU) – cystite – *Escherichia coli* –  $\beta$ -lactamase à spectre élargi (BLSE) – résistance aux antibiotiques

## Bibliographie

1. Foxman B: Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002; 113 Suppl 1A: 5-13.
2. Foxman B, Brown P: Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 227-241.
3. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T: Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008; 54: 1164-1175.
4. Kunin CM: Urinary tract infections in females. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 1-10; quiz 11-2.
5. Foxman B: Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health* 1990; 80: 331-333.
6. Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Zhang L, Palin K, Tallman P, et al.: Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 1194-1205.
7. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE: Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med* 2001; 135: 41-50.
8. Kahlmeter G: An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 69-76.
9. Wagenlehner FM, Wagenlehner C, Savov O, Gualco L, Schito G, Naber KG: Clinical aspects and epidemiology of uncomplicated cystitis in women. German results of the ARES Study. *Urologe A* 2010; 49: 253-261.
10. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al.: International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e103-120.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2009: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 19th informational supplement. CLSI, Wayne, PA; 2009.
12. Ronald A: The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med* 2002; 113 Suppl 1A: 14-19.
13. Nicolle LE: Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *Urol Clin North Am* 2008; 35: 1-12, v.
14. Kahlmeter G: Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22 Suppl 2: 49-52.
15. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Weshowski B, et al.: Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 468-475.
16. Schweizerisches Zentrum für Antibiotikaresistenzen. [www.anresis.ch](http://www.anresis.ch); download 01.09.2011.
17. Nicoletti J, Kuster SP, Sulser T, Zbinden R, Ruef C, Ledergerber B, et al.: Risk factors for urinary tract infections due to ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in a tertiary care urology department in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2010; 140: w13059.
18. Filippini M, Masiero G, Moschetti K: Socioeconomic determinants of regional differences in outpatient antibiotic consumption: evidence from Switzerland. *Health Policy* 2006; 78: 77-92.
19. Zbinden R, Pfyffer GE, Wüst J: Sensitivity of bacteria to antibiotics (Zurich, 2000). *Praxis* 2001; 90: 2205-2216.
20. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Martinez-Martinez L, Muniain MA, Perea EJ, et al.: Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1089-1094.
21. Pitout JD, Laupland KB: Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 159-166.
22. Rodriguez-Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al.: Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1897-1902.
23. Oteo J, Perez-Vazquez M, Campos J: Extended-spectrum [beta]-lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23: 320-326.
24. Meier S, Weber R, Zbinden R, Ruef C, Hasse B: Extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy. *Infection* 2011; 39: 333-340.
25. Kuster SP, Hasse B, Huebner V, Bansal V, Zbinden R, Ruef C, et al.: Risks factors for infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at a tertiary care university hospital in Switzerland. *Infection* 2010; 38: 33-40.
26. Raz R, Colodner R, Kunin CM: Who are you – *Staphylococcus saprophyticus*? *Clin Infect Dis* 2005; 40: 896-898.
27. Orden-Martinez B, Martinez-Ruiz R, Millan-Perez R: What are we learning about *Staphylococcus saprophyticus*? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26: 495-499.